Aus der med. Abteilung des St. Claraspitales in Basel und der
Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel

Ueber das Cholesterin des Serums

sein Sättigungsgrad bei physiologischen und pathologischen Zuständen

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

an der

medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Albert Thurnherr
von Au, Kt. St. Gallen

Basel, im Juli 1931
Druck von Benno Schwabe & Co.

Aus der med. Abteilung des St. Claraspitales in Basel und der
Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel

Ueber das Cholesterin des Serums

sein Sättigungsgrad bei physiologischen und pathologischen Zuständen

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

an der

medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Albert Thurnherr
von Au, Kt. St. Gallen

Basel, im Juli 1931
Druck von Benno Schwabe & Co.

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. *A. Gigon*
Tag der Promotion: 9. Juli 1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 62. Jahrgang 1932, Nr. 5, Seite 111

2114

Der Cholesteringehalt des Blutes und seine Beziehungen zu Hypertonie, Arteriosklerose, Leberkrankheiten, Gravidität usw. hat in letzter Zeit steigendes Interesse gefunden. Es ist nicht der Zweck dieser Arbeit, die diesbezügliche Literatur vollständig anzuführen. Wir begnügen uns, die grundlegenden Arbeiten von *Anitschkow* (1) von *Westphal* und *Herrmann* (2) und auf die zusammenfassenden Referate von *Matthes* (3) und *Hueck* (4) hinzuweisen.

Mit Sicherheit läßt sich nach unseren heutigen Kenntnissen sagen, daß bei den einleitend angeführten Zuständen der Cholesteringehalt des Serums meistens erhöht ist. *Neuschlosz* (5) kam nun unseres Wissens als erster auf den Gedanken, statt des Cholesteringehaltes, den Sättigungsgrad zu bestimmen, und er kommt dabei zusammenfassend zu folgendem Resultate:

„Bei Individuen, die keinen arteriellen Hochdruck aufweisen, enthält das Blutserum stets weniger Cholesterin (freies + esterifiziertes Cholesterin) als es in maximo aufzulösen imstande ist (nach unseren [Neuschlosz]-Beobachtungen 57—90% dieses Betrages). Bei Hypertonikern ist dagegen in der Regel das Serum an Cholesterin übersättigt (106—132%). Von 25 untersuchten Hypertonikern zeigten nur 4 dieses Phänomen nicht."

Er verfuhr dabei in folgender Weise: In jedem der zu untersuchenden Sera wurde nach einer von ihm früher (6) publizierten Methode (Prinzip: Alkoholextraktion, kolorimetrische Bestimmung nach *Liebermann-Autenrieth*) das Cholesterin zweimal bestimmt: 1. am unbehandelten Serum; 2. nach Uebersättigung des Serums durch Cholesterinzusatz.

Aus dem Verhältnis der beiden Werte errechnet er den Sättigungsgrad: z. B.

1. Unbehandeltes Serum: 170 mg%
Nach Cholest.-Zusatz: 210 mg%
Sättigungsgrad: 170/210 = 81%

2. Unbehandeltes Serum: 240 mg%
Nach Cholest.-Zusatz: 170 mg%
Sättigungsgrad: 240/170 = 141%

Das erste Serum war nicht gesättigt, hat darum noch Cholesterin aufgenommen; das zweite Serum war übersättigt, es ist infolge des Zusatzes Cholesterin ausgefallen.

„Um die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Serum und festem Cholesterin zu beschleunigen, wurde letzteres mittels Fließpapierscheiben eingeführt, die das Cholesterin in ganz feiner Verteilung enthielten. Zu diesem Zwecke wurde starkes, weißes Fließpapier, wie es etwa bei der Bang'schen Methode der Blutzuckerbestimmung verwendet wird, in Stücke von etwa 0,25 qcm geschnitten; auf jede dieser Scheiben wurde aus einer Pipette 0,2 ccm einer 10%igen ätherischen Cholesterinlösung (*Merck*) aufgetragen, die vom Fließpapier natürlich sofort aufgesogen wurde. Die so imprägnierten Papierscheiben wurden an der Luft belassen, bis jede Spur von Aether entwichen war, dann trocken aufbewahrt, und bei jedem der oben erwähnten Versuche in 2 ccm Serum versenkt und 24 Stunden lang unter öfterem Durchschütteln darin gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Papierstreifen entfernt, das Serum scharf abzentrifugiert, und die oben stehende Schicht zur Cholesterinbestimmung verwendet."

Der Zweck dieser Arbeit war nun, bei Verwendung einer andern Methode, unter besonderer Berücksichtigung der Gravidität seine Angaben nachzuprüfen.

Methode.

Eine gute Methode soll genau, kurz und einfach auszuführen sein. Die große Zahl der für Cholesterinbestimmung empfohlenen Methoden, die kurzfristig sich folgenden Publikationen neuer Methoden beweisen, daß die ideale Methode noch nicht gefunden ist. Uebermäßige Genauigkeit ist von einem großen Teil der kolorimetrischen Untersuchungen (Hueck [4]) mit Recht nicht nachgerühmt worden. *Hueck* (4) geht so weit, daß er kolorimetrische Untersuchungen auf Grund ihrer Ungenauigkeit nicht anerkennt. Anderseits ist die Ausführung der gravimetrischen Methoden, von denen neben der Standardmethode von *Windaus* jene von *Szent-Györgyi* (7), *Manke* (8), *Mühlbock* und *Kaufmann* (9), *Matsura* und *Hatakeyama* (14) erwähnt seien, sicher nicht sehr kurz.

Im folgenden suchen wir die hauptsächlichsten Fehlerquellen der kolorimetrischen Untersuchungen festzustellen; im Anschluß daran beschreiben wir die Methode, nach welcher wir die im 2. Teil der Arbeit mitgeteilten Bestimmungen ausgeführt haben.

Fehlerquellen.

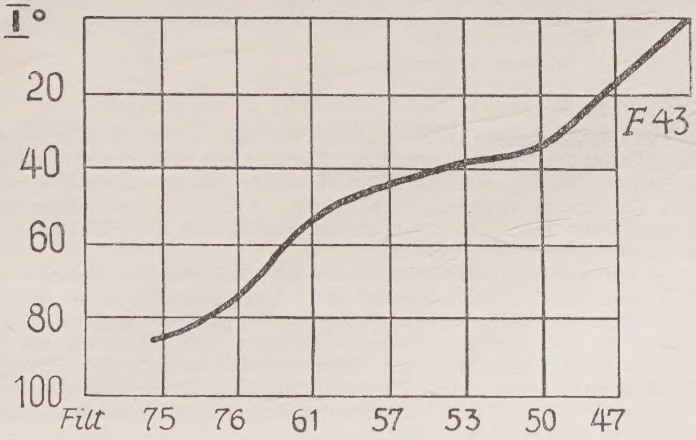
1. Die Grundlage jeder kolorimetrischen Bestimmung ist das Beer'sche Gesetz, welches bekanntlich besagt, daß: die Farbtiefe zweier verschieden konzentrierter Lösungen im durchfallenden (weißen) Lichte dann photometrisch gemessen gleich ist, wenn für jede Lösung das Produkt aus Konzentration und Dicke der durchstrahlten, absorbierenden Flüssigkeit gleich groß ist. Dieses Gesetz besitzt nun aber keine absolute Gültigkeit, sondern es muß jede Farbreaktion daraufhin geprüft werden.

Als Cholesterinfarbreaktion wird fast ausschließlich die Liebermann-Autenrieth'sche Schwefelsäure-Essigsäureanhydridreaktion empfohlen. Ihre Uebereinstimmung mit dem Beer'schen Gesetz ist aber nur eine annähernde, wie sich aus den folgenden Tabellen ergeben wird: wir nahmen eine 180 mg%ige Lösung als Normallösung an und bestimmten anhand derselben, um uns an die im Blute vorkommenden Konzentrationen zu halten, als ungefähre Grenzwerte vorkommend, eine 72 mg%ige und eine 360 mg%ige Cholesterinchloroformlösung.

Die Bestimmung wurde durchgeführt am Pulfrich'schen Stufenphotometer. Untersucht wurde mit allen Filtern unter Verwendung der 3 cm-Cuvette, um die stärkste Absorption, und damit die größte Empfindlichkeit der Farbreaktion festzustellen. Mit Filter 43, das die größte Absorption zeigte, wurde dann noch in der 1 ccm-Cuvette bestimmt.

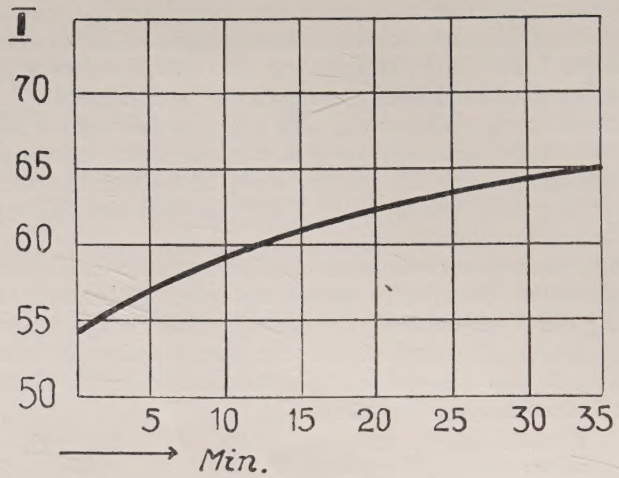
Chol.-Menge	72	180	360 mg%
Filter: 43	I = 10	5	2,5
47	27	16	9
50	43	28	22
53	48	40	38
57	52	45	43
61	58	48	42
72	83	80	80
75	88	95	88

I = Lichtdurchlässigkeit in Prozent.



Die stärkste Absorption zeigt sich also bei Filter 43, während sie mit zunehmender Wellenlänge immer schwächer wird. Ein Versuch mit Filter 43 und der 1 ccm-Cuvette ergibt folgende Resultate:

Chol.-Menge	72	180	360 mg%
L =	68	48	33,5



Die daraus berechneten Werte ergeben 94 mg% statt 72 mg% und 326 mg% statt 360 mg%, also Fehlergrenzen von 31% für geringe, solche von 9% für hohe Blutkonzentrationen.

Eine weitere wichtige Fehlerquelle ist die begrenzte Haltbarkeit der Färbung. Diesbezüglich stimmen unsere Befunde nicht ganz überein mit den Angaben von *Bohn* und *Bickenbach* (10). Auch wir stellten in den ersten 15 Minuten eine Zunahme der Intensität der Färbung fest. Darauf folgt aber sofort eine langsame Aufhellung. Vergl. Kurve und Tabelle:

15	Minuten nach Stehen im Brutschrank	53,8 I.
7	Minuten später	75,7
17	Minuten später	60,7
23	Minuten später	63,2
33	Minuten später	64,0

Die Intensität der Färbung hat also, wie sich daraus leicht berechnen läßt, um etwa 7% innert den ersten 7 Minuten, um 17% innert einer halben Stunde abgenommen. Es ist wohl leicht einzusehen, daß es unter diesen Umständen sehr schwer sein wird, wirklich genaue Messungen durchzuführen. Besonders unangenehm macht sich diese Tatsache bei Serienuntersuchungen bemerkbar.

3. Von großer Bedeutung ist die Konstruktion des Kolorimeters. Das Funk-Autenrieth'sche Kolorimeter ist als ungenügend zu bezeichnen, da es nur sehr annähernde Werte ergibt. Für genauere Untersuchungen kommen nur Präzisionskolorimeter in Betracht. Wir arbeiteten mit dem Pulfrich'schen Stufenphotometer. Ebensogut und bedeutend billiger sind die Präzisionskolorimeter von *Bernoulli* (16) oder *Bürker* (15), von denen das erstere den Vorteil hat, Untersuchungen schon mit kleinsten Flüssigkeitsmengen ($^1/_{10}$ ccm) zu gestatten.

4. Die Intensität der Färbung nach Liebermann-Autenrieth, und damit ihre Empfindlichkeit ist nicht sehr groß. Zudem werden die Cholesterinester durch die Schwefelsäure-Essigsäureanhydridmethode nicht genügend verseift, und infolgedessen nur teilweise mitbestimmt.

5. Wenn wir uns mit der Frage der Extraktion nicht näher

beschäftigen, so hat das seinen Grund darin, daß wir für unsere Untersuchungen nur *vergleichbare*, nicht *absolut* richtige Werte brauchen. Wir hielten uns an die Extraktionsmethode von *Bloor* (11).

Immerhin sei bemerkt, daß wir auch die von *Myers* und *Wardell* (12) angegebene Methode der Trocknung des Serums mit Gips und der Extraktion mit Chloroform versucht haben. Sie ergab uns durchwegs höhere Werte, als die Alkohol-Aetherextraktion nach *Bloor*. Auch waren die Resultate mehrerer, am gleichen Serum durchgeführter Untersuchungen weniger einheitlich, als bei der Bloor'schen Methode. Ueberdies ist die Bloor'sche Methode, wenigstens wenn man nicht speziell für *Myers* und *Wardell* eingerichtet ist, besonders für Serienuntersuchungen, rascher durchgeführt.

Wir sind uns aber darüber vollständig klar, daß durch die Alkohol-Aetherbehandlung keine vollständige Extraktion erreicht wird. Daß aber die erhaltenen Werte vergleichbar sind, sei durch folgenden Versuch illustriert:

Von 10 vorschriftsgemäß extrahierten Seren werden 5 Rückstände (nat. einzeln) mit einem Alkohol-Aethergemisch, die andern 5 Rückstände mit Chloroform übergossen (je 20 ccm der betreffenden Extraktionsflüssigkeit) und 18 Stunden stehen gelassen. Die mit dem Extrakt in üblicher, weiter unten beschriebener Weise durchgeführte Cholesterinbestimmung ergibt für das Alkohol-Aetherverfahren Werte zwischen 40 und 45 mg%, Einzelrückstand, für das Chloroform sogar 55—65 mg%. Von besonderer Bedeutung für uns war dabei, daß die einzelnen Werte keine größern Differenzen (Maximaldifferenz 30 mg%) Durchschnittsdifferenz 15 mg%) zeigten. Es kann also angenommen werden, daß durch die Bloor'sche Alkohol-Aethermethode keine vollständige Extraktion erreicht wird, daß sie aber vergleichbare Werte liefert.

Methode.

Es wurden, wie aus dem früher Gesagten zu erwarten ist, an jedem Serum 2 Bestimmungen gemacht: die eine am unbehandelten, die andere am mit Cholesterin gesättigten Serum. Beide Bestimmungen wurden, um unter gleichen Versuchsbedingungen zu arbeiten, immer gleichzeitig ausgeführt. Zur Sättigung wurde auch das mit der vorschriftsgemäßen, 10%igen Cholesterin-Aetherlösung beschickte, und dann getrocknete Bang'sche Filtrierpapier verwendet. Statt nun, 24 Stunden nach Zusatz des Cholesterins zum Serum, wie *Neuschlosz* es empfiehlt, das nicht gelöste Cholesterin durch Ausschleudern mit der Zentrifuge vom Serum zu trennen, und das zur Bestimmung notwendige Serum mit der Pipette abzusaugen, haben wir filtriert. Es scheint uns nämlich etwas unsicher, das spezifisch sehr leichte Cholesterin durch Zentrifugieren vom Serum zu trennen. Zudem bleiben nicht gelöste Teilchen an den Wänden des Zentrifugiergläschens hängen, und können beim Aufsaugen leicht in die Pipette gelangen, und auf diese Weise zu falschen Resultaten führen. Das läßt sich durch

Verwendung von geeigneten Filtern leicht vermeiden. (Wir verwenden die Filter von *Carl Schleicher* und *Schüll*, Nr. 597.)

Es wird nun von dem nicht vorbehandelten, wie von dem mit Cholesterin gesättigten und filtrierten Serum je 1 ccm (genau) abgemessen und in (bezeichnete) Reagensgläser gebracht. Dann folgt die Extraktion nach *Bloor:* zu den in die Reagensgläser gebrachten Seren wird je 10 ccm eines Alkohol-Aethergemisches gebracht (3:1). Das Ganze wird gut geschüttelt und im Wasserbad bis zum Kochen erhitzt. Darauf wird wieder gut durchgeschüttelt und filtriert. Dann nachspülen, bis das Filtrat 20 ccm (genau) beträgt. Das Filtrat wird nun abermals gut durchgeschüttelt und 5 ccm davon (entsprechend ¼ ccm Serum) werden in ein ca. 20 mm weites, etwa 20 cm hohes Reagensglas abgemessen (Pipette!).

Auf der Suche nach einer besseren Farbreaktion wurden wir durch Herrn Prof. *A. L. Bernoulli* (vide seine diesbezügliche Arbeit in der Helvetica chimica acta Bd. XIV, 460, 1932) auf folgendes Verfahren aufmerksam gemacht: erforderliche Reagenzien: chemisch reines Azetylchlorid, Zinkchlorid, Eisessig.

Wir sind in fogender Weise vorgegangen: zu den oben beschriebenen 5 ccm des Chloroform-Cholesterinextraktes werden hinzugefügt:

1. 1 ccm Azetylchlorid.
2. 1 ccm einer frischen, 40%igen Zinkchlorid-Eisessiglösung.

Das Ganze wird gut durchgeschüttelt und 20 Minuten im Wasserbad auf etwa 70 Grad C gehalten.

Es entsteht dabei zuerst eine Rosafärbung, die allmählich ins Dunkelbraune übergeht. Nach dem Erhitzen wird mit Eisessig auf 20 ccm (genau!) verdünnt. Dann folgt die Bestimmung am Stufenphotometer, resp. am Kolorimeter. (Natürlich kann die Endverdünnung statt auf 20 ccm auch nur auf 10 oder 5 ccm erfolgen, wie es sich für das verwendete Kolorimeter am günstigsten erweist.)

Um zuverlässige Werte zu erhalten, ist noch folgendes zu beachten; es läßt sich natürlich eine Absorptionskurve konstruieren, aus der dann die entsprechenden Werte jedesmal abgelesen werden können. Da aber viele Faktoren, wie z. B. Temperatur des Wasserbades, Reinheit der Reagenzien, Dauer des Erwärmens usw. leicht kleinen Veränderungen unterworfen sind, ist es viel besser, jedesmal 2 Standardlösungen mitzubestimmen. Wir verfuhren also folgendermaßen: es wurde eine 90mg%ige Chloroform-Cholesterinlösung hergestellt. Bei jeder Bestimmung wurden 2 Reagensgläser mit je 0,5 ccm dieser Lösung (entsprechend ¼ ccm

eines 180 mg%igen Serums) beschickt und im übrigen wie die Serumextrakte behandelt.

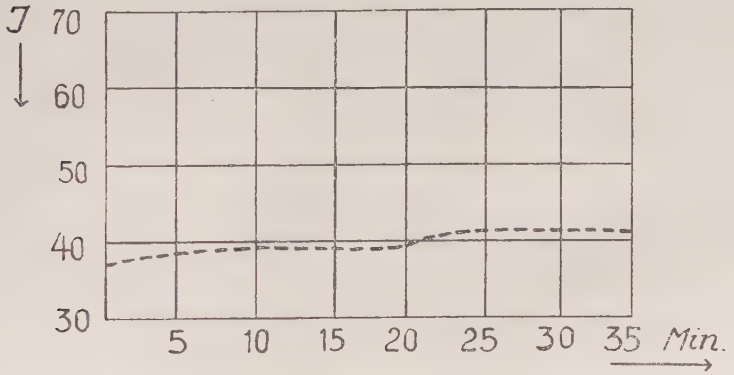
Auch die Serumextrakte wurden, obwohl das nicht unbedingt verlangt werden muß, doppelt bestimmt, und gaben nur ganz ausnahmsweise wesentlich divergierende Resultate.

Damit kommen wir zur Kritik der beschriebenen Methode:

1. Bezüglich der Extraktion sei nochmals betont, daß es sich bei dieser Arbeit um *vergleichende* Bestimmungen handelt. Dazu brauchen wir nicht unbedingt eine vollständige Extraktion, sondern es genügt uns zu wissen, daß die nach jeder Extraktion im Rückstand verbleibenden Cholesterinmengen annähernd dieselben sind.

2. Zur Messung wurde das Pulfrich'sche Stufenphotometer verwendet. Es ist wohl jedem Präzisionskolorimeter ebenbürtig und erlaubt dem Geübten eine große Meßgenauigkeit. Zudem läßt sich der von manchen Autoren für wichtig erachtete Lipochromfehler durch geeignete Filterwahl ausschalten.

3. Der von *Bernoulli* angegebene Färbnachweis hat verschiedene, wesentliche Vorteile:



a) Das Beer'sche Gesetz stimmt damit, gerade für die in Frage kommenden Konzentrationen, in vorzüglicher Weise überein. Zum Beweis sei folgender Versuch angeführt: als mittlere Blutkonzentration nahmen wir 180 mg% an. Wir stellten nun drei Lösungen her: 1. 72 mg%. 2. 180 mg%. 3. 360 mg%.

Anhand der als Normallösung angenommenen 180 mg%igen Lösung wurden die andern beiden Lösungen bestimmt, und es ergaben sich: statt 72 mg% 75 mg%, statt 360 mg% 373 mg%. Die Differenz beträgt also in dem einen Fall 4%, im andern 3,6%.

b) Die Intensität der Färbung und damit ihre Sensibilität ist bedeutend höher als bei der Essigsäureanhydrid-Schwefelsäurefärbung.

3. Die Haltbarkeit der Färbung ist eine viel bessere. Am Stufenphotometer gemessen, ergeben sich folgende Werte:

Sofort nach Beendigung der Färbung	38 I.
Nach 20 Minuten	40,2
Sofort nach Beendigung der Färbung	I=38,0
Nach 20 Minuten	40,2
„ 30 „	40,5
„ 45 „	40,5

Während sich also bei der S. E.-Färbung schon nach 30 Minuten die Absorptionsziffern um etwa 17% ändern, haben wir bei der Azetylchlorid-Zinkchloridfärbung nach 45 Minuten nur eine Veränderung um 6,5%, was, wie schon gesagt, besonders bei Serienuntersuchungen von sehr großem Werte ist.

d) Die Cholesterinester werden nach einer mündlichen Mitteilung *Bernoulli*'s (vide oben zitierte Arbeit!) zu etwa 90%, das heißt wesentlich besser als durch die E. S.-Methode verseift, resp. mitbestimmt.

e) Meistens werden zur Kontrolle einer Cholesterinmethode vergleichende Bestimmungen nach *Windaus* gemacht. Da es sich aber bei uns um vergleichende Bestimmungen handelt, haben wir einfach am gleichen Serum mehrere Bestimmungen durchgeführt. Wenn mehrere, am gleichen Serum durchgeführte Bestimmungen annähernd gleiche Werte ergeben, ist die Methode für unsere Zwecke gut.

5 am gleichen Serum durchgeführte Bestimmungen (es wurde absichtlich ein cholesterinarmes Serum gewählt, da die prozentual genaue Bestimmung dabei schwieriger ist) ergaben folgende Resultate:

1.	Bestimmung	120 mg%
2.	„	120 „
3.	„	140 „
4.	„	146 „
5.	„	150 „
		676:5 = 135 mg%

Es ergibt sich also 135 mg% als Durchschnittswert. Die immerhin nicht unbedeutenden Differenzen dürften wohl größtenteils auf Ungleichheit der Extraktion zurückzuführen sein.

Durch doppelte Führung jeder Bestimmung läßt sich aber eine befriedigende Genauigkeit der Bestimmungen erreichen. Es bleibt auf diese Weise eine durchschnittliche Fehlerquelle von

höchstens etwa 10% anzunehmen. Das ist bei der Beurteilung der weiter unten angegebenen Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die angegebene Kolorationsmethode, die mit einfacher Ausführung hohe Präzision verbindet, einen wesentlichen Fortschritt bedeutet.

Untersuchungsergebnisse.

Untersucht wurden im ganzen 100 Fälle, von denen sich 29 auf Hypertension, 39 auf Gravidität, die übrigen auf verschiedene Krankheiten verteilen. Es ergaben sich dabei folgende Resultate:

Hypertonie.

Zum Begriff der Hypertonie sei folgendes bemerkt: in den oben zusammengestellten Fällen handelt es sich um die sogenannte einfache (essentielle, genuine) Hypertonie, deren Symptome sich auf eine dauernde, wesentliche Erhöhung des Blutdruckes (als Grenze wurde 150 mm Hg angenommen) und auf linksseitige Herzhypertrophie beschränken. Fälle mit Eiweiß oder anderen Nierensymptomen sind an anderer Stelle aufgeführt. Es dürfte diese Auffassung der heute herrschenden Ansicht (im Gegensatz zu *Romberg* und seiner Schule) entsprechen. Immerhin ist zuzugeben, daß auch bei einfacher Hypertonie eine vorübergehende Eiweißausscheidung vorkommen kann, so daß es sich also bei einzelnen der von uns als Nephritis aufgeführten Fälle um Hypertonie handeln würde.

Hypertonie.

Cholesteringehalt in mg%.

Fall Nr.	Unbehandelt. Serum mg%	Uebersättigt. Serum mg%	Sättigungsgrad in %
1	249	129	193
2	448	300	149
3	280	226	124
4	298	247	125
5	258	216	119
6	290	234	119
7	187	164	115
8	188	169	111
9	444	416	107
10	204	199	102
11	313	310	101
12	306	304	101
13	258	258	100
14	251	250	100
15	197	200	98
16	406	406	100
17	301	311	97
18	225	232	97

Fall Nr.	*Cholesteringehalt in mg%* Unbehandelt. Serum mg%	Uebersättigt. Serum mg%	Sättigungsgrad in %
19	218	226	96
20	243	251	96
21	339	358	95
22	170	178	95
23	233	244	95
24	225	241	93
25	156	170	92
26	204	221	92
27	185	220	84
28	274	327	84
29	177	249	71

Aus obigen Werten ergibt sich, wie ja aus anderen Untersuchungen schon bekannt ist, ein verhältnismäßig hoher Cholesteringehalt des Blutes. Nur 7 Fälle zeigen Werte unter 200 mg%, der niederste Wert (Fall 25) beträgt 156 mg%.

Was nun die Uebersättigung anbelangt, so war sie, übereinstimmend mit den Angaben von *Neuschlosz*, in einem großen Teil der Fälle zu konstatieren. In einem weitern Teil der Fälle ist, wenn auch nicht gerade Uebersättigung, so doch ein recht hoher Sättigungsgrad festzustellen. So zeigen im ganzen etwa 90% der Fälle entweder Uebersättigung, oder Sättigungswerte von mehr als 90%. Normale Werte sind nur etwa in 10% der Fälle festzustellen. Im ganzen läßt sich also sagen, daß wir die von *Neuschlosz* festgestellte Erscheinung der Uebersättigung der Serums bei Hypertonie, wenn auch in etwas weniger ausgesprochener Weise, bestätigen können.

Neuschlosz fand nun aber diese Cholesterinübersättigung des Serums *nur* bei Hypertonie. Diese Angabe stimmt nun aber mit unseren Untersuchungen nicht überein.

Da natürlicherweise eine Uebersättigung am ehesten bei einem hohen Cholesterinspiegel zu erwarten ist, überprüften wir die Frage bei der Gravidität.

Gravidität.

Nachdem gleichzeitige Untersuchung von Venenblut und Retroplazentarblut fast gleiche Werte ergaben, machten wir den größten Teil der Untersuchungen an Retroplazentarblut, da uns dasselbe besser zugängig war. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Fall Nr.	Unbehandelt. Serum	Gesättigtes Serum	Sättigungsgrad in %
1	246	119	206
2	240	119	200
3	451	270	167

Fall Nr.	Unbehandelt. Serum	Gesättigtes Serum	Sättigungsgrad in %
4	270	175	154
5	490	332	147
6	582	418	139
7	220	162	136
8	175	128	136
9	161	119	135
10	501	358	131
11	451	354	127
12	162	129	125
13	251	202	122
14	288	245	117
15	255	229	111
16 (4)	289	186	155
17	185	182	101
18	209	208	100
19	194	197	99
20	180	188	98
21	194	200	97
22	281	291	96
23	168	177	95
24	204	216	94
25	291	321	90
26	254	284	90
27	174	208	84
28	170	208	82
29	216	278	78
30	137	181	76
31	198	271	73
32	218	300	73
33	109	150	73
34	161	221	73
35	208	351	60

Aus obiger Tabelle läßt sich ersehen, daß die Uebersättigung des Serums bei Schwangerschaft eben so ausgeprägt ist, wie bei Hypertonie. Da aber Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen zu Hypertonie führt, ist irgend ein *direkter* Zusammenhang zwischen Cholesterinübersättigung und Hypertonie abzulehnen.

Die Annahmen von *Neuschlosz*, daß der übersättigte Zustand, in dem das Cholesterin in der Blutflüssigkeit sich befindet, es mit sich bringe, daß die unbedeutendste Veranlassung genügend sein dürfte, um eine Ausfällung desselben auf die Gefäßwand hervorzurufen, daß auf diese Weise an verschiedenen Stellen des Gefäßsystems Cholesterinansammlungen entstehen, die zu einer Vermehrung des Widerstandes und dadurch zu Blutdrucksteigerung führen, mag indessen trotz unseres Schwangerschaftsbefundes zu Recht bestehen. Denn einerseits wurden unsere Untersuchungen zum größten Teil im Moment der stärksten Cholesterinämie, gerade bei der Geburt gemacht, andererseits ist die Schwangerschaft nicht wie die Hypertonie es meistens ist, ein

Dauerzustand. Nach der Geburt geht die Cholesterinämie zurück, bevor sie, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, Zeit gehabt hat, durch Cholesterinanlagerungen im Gefäßsystem zu Hypertonie zu führen. Immerhin sei nochmals betont, daß die Uebersättigung *nicht bei Hypertonie allein* vorkommt.

Im Sinne eines Zusammenhanges zwischen Arteriosklerose und Cholesterinübersättigung sprechen auch folgende bei Arteriosklerose festgestellten Daten (es bestand dabei keine Hypertonie):

Fall Nr.	Unbehandelt. Serum	Gesättigtes Serum	Sättigungsgrad in %
1	234	204	114
2	255	226	112
3	158	165	96

Fall Nr.	Diagnose	Unbehand. Serum	Uebersättigt. Serum	Sättigungsgrad in %
1	Ikterus d. Metst. bei Ca. ventric.	184	156	116
2	Leberzirrhose	171	147	116
3	Lebertumor	266	252	110
4	Cholelithiasis	284	251	113
5	Cholelithiasis	199	198	100
6	Cholezystitis	173	183	93
7	Icterus catarrh.	545	593	92

Wie aus der Literatur (vergl. *Hueck* [18], *Bloor* [11], *Bürger* und *Beumer* [20], *Feigl* [21]) zu ersehen ist, gehen die obigen Zustände im allgemeinen mit erhöhtem Cholesteringehalt des Serums einher. Wichtig ist aber für uns die Feststellung, daß sich dabei in einem großen Teil der Fälle eine Uebersättigung nachweisen läßt. Es liegt bei Fällen von *Cholelithiasis* wohl nahe, diese Erscheinung mit der *Gallensteinbildung* in Zusammenhang zu bringen. Es brauchen selbstredend deswegen die bis anhin für Gallensteinbildung verantwortlich gemachten Faktoren nicht vollständig fallen gelassen werden. Immerhin ließe sich aber unter Berücksichtigung der Uebersättigung sehr gut erklären, warum im einen Falle bei Cholezystitis (*Naunyn*) oder bei Stauungszuständen (*Aschoff*) Gallensteine entstehen, in einem andern aber nicht. Auf Zusammenhänge zwischen erhöhtem Cholesteringehalt und Gallensteinbildung ist in neuerer Zeit schon hingewiesen worden, doch dürfte die *Uebersättigung* dabei die größere Rolle spielen.

Die *Höhe des Cholesterinspiegels an sich* ist, wie schon *Neuschlosz* bemerkt, und wie gerade unser oben angeführter Fall 7 beweist, in sehr geringer Weise maßgebend für den Sättigungsgrad, und damit für die *Bereitschaft zur Ausfällung*.

Es folgen nun noch Angaben über Untersuchungen bei verschiedenen Krankheiten, die hauptsächlich durchgeführt wurden, um zu prüfen, ob sich bei diesen Zuständen eine Uebersättigung nachweisen ließe. Für die Verhältnisse der betreffenden Krank-

heiten wird sich in Anbetracht der geringen Zahl der untersuchten Fälle begreiflicherweise nichts Zuverlässiges ableiten lassen.

Fall Nr.	Diagnose	Unbehand. Serum	Gesättigt. Serum	Sättigungsgrad in %
1	Ulcus ventr.	173	189	91
2	Ulcus ventr.	156	180	80
3	Akromegalie	62	79	79
4	Akromegalie	169	199	80
5	Lues II	180	202	90
6	Tabes dors.	161	250	62
7	Tbc. pulm.	218	294	74
8	Tbc. pulm. + *Gravidität*	279	161	173
9	Ca recti	178	212	84
10	Fract. fem.	174	212	85
11	Myodegeneratio	201	201	100
12	Anaemia pernic.	71	61	110
13	Anaemia pernic.	268	258	102

Werte von 100 und darüber ergeben sich also in 4 Fällen. Am auffallendsten ist Fall 8. Der festgestellte Sättigungsgrad von 173% ist weit über den bei Gravidität gefundenen Mittelwerten. Es scheint die Kombination von Gravidität mit Tuberkulose dafür verantwortlich zu sein. Es ist natürlich ein Einzelbefund! Uebersättigung ist dann noch festzustellen bei den 2 Fällen von perniziöser Anämie. Der hohe Sättigungsgrad bei Myodegeneratio cordis ist möglicherweise durch gleichzeitig bestehende (nicht diagnostizierte) Arteriosklerose zu erklären. Alle übrigen Fälle weisen inbezug auf die Sättigungsverhältnisse nichts Besonderes auf. Was die Höhe der festgestellten Werte anbelangt, bleiben sie in Uebereinstimmung mit den in der Literatur gemachten Angaben.

Zum Schluß seien noch Sättigungsversuche mit Liquor cerebrospinalis erwähnt. Es ließen sich dabei vor der Sättigung nur Spuren von Cholesterin nachweisen. Auch die Löslichkeit des Cholesterins im Liquor ist recht gering.

Fall	unbehand. Liquor	gesättigter Liquor	Diagnose
1	Spuren	22	Wirbelsäulenfraktur
2	Spuren	31	Apoplexie
3	22	56	Apoplexie (Liquor stark hämorrh.)

Wir waren bei den Bestimmungen in gleicher Weise wie bei den Serumbestimmungen vorgegangen, da es uns weniger um eine sehr exakte Bestimmung des Cholesteringehaltes des unbehandelten Liquors, als um *Feststellung der Löslichkeitsverhältnisse* zu tun war. Wie aus obigen Zahlen zu ersehen ist, ist diese Löslichkeit keine große. Genaue quantitative Angaben finden sich bei *Fabris* (23),

Bichler (24), *Kulkow* (25), aus denen hervorgeht, daß der durchschnittliche Cholesteringehalt des Liquors unter 1 mg% liegt.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine neue, kolorimetrische Methode mitgeteilt, die gestattet, aus geringen Blutmengen (1 ccm Serum) genaue Cholesterinbestimmungen zu machen. Die Methode ist einfach und rasch auszuführen.

2. Es werden die Cholesterinsättigungsverhältnisse des Serums unter besonderer Berücksichtigung der Hypertonie und der Gravidität untersucht. Die Angaben von *Alvarez* und *Neuschlosz*, daß das Serum bei Hypertonie größtenteils übersättigt ist, wird bestätigt.

3. Im Gegensatz zu den Angaben genannter Autoren findet sich aber die gleiche Erscheinung in vielen Fällen von Gravidität (ohne Hypertonie), bei Arteriosklerose, sowie bei verschiedenen Leberkrankheiten.

4. Die Cholesterinübersättigung des Serums bei Cholezystitis und bei Cholelithiasis ergibt eine neue Erklärung für die Größenzunahme der Gallensteine.

Zum Schlusse danke ich Herrn Prof. Dr. *A. Gigon*, sowohl für die Ueberlassung des Themas, als für die Unterstützung und das Interesse, die er der Arbeit angedeihen ließ. Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. *A. L. Bernoulli*, für die Angabe seiner neuen Kolorationsmethode. Herrn Prof. *Labhardt* danke ich für die gütige Ueberlassung des Retroplazentarblutes.

Literatur.

1. *Anitschkow:* Beitr. z. path. Anat., 56, 379, 1913. — 2. *Westphal* und *Herrmann:* Zschr. f. klin. Med., 101, 555, 1925. — 3. *Matthes:* Die Hypertonie, Med. Klinik, Nr. 7—8, 1925. — 4. *Hueck W.:* Jahresbericht d. deutschen path. Ges., 1925. — 5. *Neuschlosz:* Klin. Wschr., Nr. 6, S. 244, 1931. — 6. *Neuschlosz:* Bioch. Zschr., 225, S. 123, 1930. — 7. *Szent-Györgyi:* Bioch. Zschr., 136, 105, 109, 1922. — 8. *Manke:* Bioch. Zschr., Bd. 231, S. 103, 1931. — 9. *Mühlbock* und *Kauffmann:* Bioch. Zschr., Bd. 233, 1—3, S. 222, 1931. — 10. *Bohn* und *Bickenbach:* Zschr. f. exp. Med., Bd. 71, 4—5, S. 566, 1930. — 11. *Bloor:* Journ. of biol. Chem., 24, 227, 1916; 27, 107, 1916. — 12. *Myers* und *Wardell:* Journ. of. biol. Chem., 36, 127, 1918. — 13. *Bernoulli A. L.:* Helv. Chim. Acta, Bd. XIV, 460, 1932. — 14. *Matsura* und *Hatakeyama:* Bioch. Zschr., 234, 5—6, S. 462. — 15. *Bürker:* Zschr. f. angewandte Chem., 36, 427, 1928. — 16. *Bernoulli A. L.:* Arch. Genv. (4), 43, 2, 1917; Helv. Chim. Acta, 9, 827, 1926. — 17. *Snell F.:* Colometric Analisis, New York, 1921. — 18. *Hueck W.:* Jahresbericht d. deutschen path. Ges. 1925, Ref. 2. — 19. *Bloor:* l. c. — 20. *Bürger und Beumer:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 71. — 21. *Feigl:* Bioch. Zschr., 86, 90, 92, 1918. — 22. *Feigl:* Bioch. Zschr., 85, 300, 1918. — 23. *Fabris:* Paediatria, 29, 23, 1921. — 24. *Bichler:* Monatsschrift f. Psychiatrie, 63, 275, 1927. — 25. *Hulkow:* Zschr. f. ges. Neurologie und Psych., 113, S. 244, 1928.